
Uma Complicação Rara de Tuberculose Miliar

Sobre um Caso Clínico

ALEXANDRA PAULA

Dr. Paulo Cantiga Duarte – Clínica Universitária Medicina I
Ano Letivo 2015-2016
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA

1. Resumo

a) Resumo

A tuberculose é um dos paradigmas da Infeciologia com um padrão de incidência e mortalidade que só foi alterado há cerca de 70 anos com a descoberta do seu agente e sua terapêutica. Hoje em dia é uma das prioridades da OMS, estando presente nos Objetivos para o Desenvolvimento Sustentável (ODSs) na Estratégia para Acabar com a Tuberculose.

É apresentado um caso clínico de uma doente imunocompetente que dá entrada no SU com pielonefrite e crise drepanocítica. Num agravamento do seu estado geral é identificada a presença de *Candida Albicans* no lavado broncoalveolar, é-lhe diagnosticada tuberculose miliar (TB miliar) com síndrome hemofagocítico secundário (HLH). Estando a realizar terapêutica antibiótica, antifúngica, antibacilar e corticoterapia, o seu estado clínico vai melhorando até serem documentadas crises tónico-clónicas secundárias a Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (PRES). Mantendo a terapêutica instituída são-lhe acrescentados anti-hipertensores e antiepiléticos. 42 dias após o internamento, a doente tem alta em significativa melhoria clínica.

Neste complexo desafio diagnóstico importa salientar os poucos casos descritos de HLH-TB e, como tal, a importância de uma elevada suspeita diagnóstica em doentes em agravamento clínico rápido, sendo apresentada também uma breve descrição da PRES e da sua etiologia e terapêutica.

b) Abstract

Tuberculosis is a paradigm of Infectious Diseases with a pattern of incidence and mortality that only changed in the last 70 years, due to the discovery of its cause and treatment. Nowadays TB is one of WHO's priorities, included in the Sustainable Development Goals (SDG) and End Tuberculosis Strategy (End TB Strategy).

This thesis presents a case report of an immunocompetent patient who arrives in the A&E Department with pyelonephritis and sickle cells crises. As her clinical status gets worse her bronchoalveolar lavage identifies *Candida Albicans* and she is diagnosed with miliary tuberculosis (miliary TB) and haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). While on antibiotics, antifungals, antituberculosis and corticosteroid drugs, her condition improves until she has tonic-clonic seizures secondary to Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES). Her medication is updated by adding antihypertensive and anti-epileptics drugs. 42 days after admission, with a significant clinical improvement, she is discharged.

With this complex diagnostic enigma, it is important to take into consideration the scarcity of HLH-TB found in the English literature, and to highlight the importance of a high clinical suspicion with patients at fast clinical deterioration. It is also presented a brief description of PRES and its causes and treatment.

2. Índice

3. INTRODUÇÃO	4
4. CASO CLÍNICO	5
5. DISCUSSÃO	14
c) TUBERCULOSE	14
I) ETIOLOGIA	14
II) EPIDEMIOLOGIA	15
III) MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	16
IV) TRATAMENTO DA TUBERCULOSE	19
d) LINFOHISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA	23
I) ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA	23
II) MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	24
III) CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS	24
IV) TERAPÊUTICA	25
e) SÍNDROME DE ENCEFALOPATIA POSTERIOR REVERSÍVEL	26
I) ETIOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E RADIOLÓGICAS	26
II) TERAPÊUTICA	26
6. AGRADECIMENTOS	27
7. BIBLIOGRAFIA	28
8. ANEXOS	31
A) GRÁFICO DOS VALORES DE TEMPERATURA DA DOENTE AO LONGO DO INTERNAMENTO	31
B) GRÁFICO DOS VALORES DE PRESSÃO ARTERIAL DA DOENTE AO LONGO DO INTERNAMENTO	32
C) TABELA DE ALGUNS VALORES LABORATORIAIS SELECIONADOS DA DOENTE DURANTE O INTERNAMENTO	33
D) RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS	34
E) AVALIAÇÃO IMAGIOLÓGICA	36

3. Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. Esta afeta principalmente os pulmões, com lesão extrapulmonar em cerca de 1/3 dos casos [1].

Em termos epidemiológicos os resultados alcançados nestas últimas décadas são extremamente positivos com uma queda da mortalidade de 47% desde 1990 e, como tal, com 43 milhões de mortes poupadas desde a implementação dos Objetivos para o Desenvolvimento do Milénio (ODMs). Com o término do prazo definido para estes objetivos em 2015, inaugurou-se a era dos Objetivos para o Desenvolvimento Sustentável (ODSs) e a Estratégia para Acabar com a Tuberculose, que definem uma redução da Incidência da Tuberculose em 90% e da Mortalidade em 95% para 2035 (ver fig.1) [2].

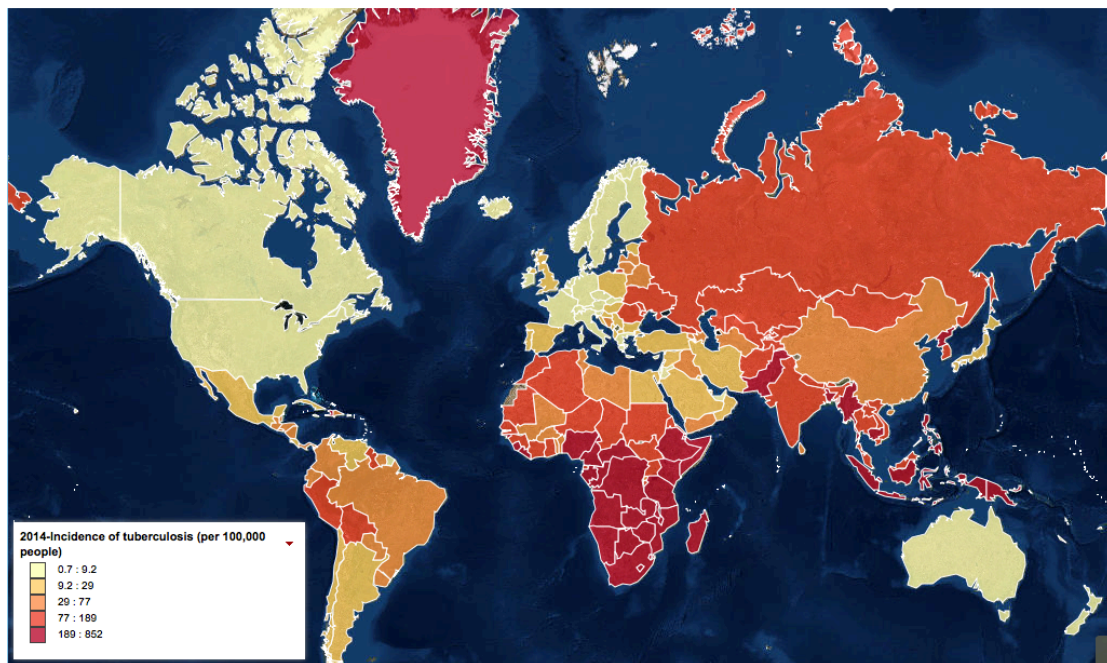


Figura 1 - Taxa de Incidência de TB no mundo, em 2014. Fonte “The World Bank” [3]

Apesar destes dados, e da elevada taxa de cura desta patologia, a Tuberculose mantém-se a segunda doença infecciosa de maior mortalidade, logo atrás da infeção pelo VIH [4].

Neste seguimento é apresentado um caso clínico que representa a complexidade diagnóstica desta doença e, por isso, uma das dificuldades na sua erradicação devido a atrasos diagnósticos.

4. Caso Clínico

SSC, sexo feminino, 30 anos, melanodérmica, natural e residente na Guiné-Bissau com antecedentes pessoais de drepanocitose e litíase renal bilateral (razão pela qual foi evacuada para Portugal) dá entrada no SU do HSM por quadro de mialgias generalizadas, disúria, polaquiúria com 2 semanas de evolução e dor lombar bilateral, náuseas e vômitos de conteúdo alimentar com 3 dias de evolução, sem febre ou outra sintomatologia. Ao EO salientava-se FC 110bpm, TA 70/112 mmHg, TT 37,8°C, abdómen doloroso à palpação do epigastro e hipocôndrio direito, sem defesa nem dor à descompressão e Murphy renal bilateral. Laboratorialmente, apresentava anemia microcítica hipocrômica (Hemoglobina 8,9g/dL, Hematócrito 27,1%, VGM 63,8fL e HGM 20,9pg), elevação da PCR (7,8mg/dL) e da LDH (1385U/L), sem leucocitose nem neutrofilia, elevação das transaminases (AST 210U/L, ALT 93U/L, GGT 146U/L), hiperamilasémia (114mg/dL), hiponatrémia (128mmol/L), elevação da CK (853U/L), e alcalose respiratória (pH 7,478, pCO₂ 32,5mmHg e HCO₃ 25,1mmol/L). A doente não apresentava elevação dos parâmetros de retenção azotada e no exame sumário de urina apresentava eritroleucocitúria e proteinúria com nitritos.

O ECG e Rx abdominal (consultar anexo 5.e-fig12) não tinham alterações relevantes e a ecografia abdominal revelou adenomegalias na região do tronco celíaco, as maiores com 2,5cm. É internada no Serviço Medicina I B com a hipótese diagnóstica de crise drepanocítica em contexto de infeção urinária sendo iniciada hidratação EV e analgesia. Foram pedidas urocultura e hemocultura e iniciada antibioterapia empírica com cefuroxime.

Nos 2 dias seguintes a doente apresentou 2 picos febris (consultar anexo 5.a) e SatO₂ 92% com O₂ 2L/min, mantendo-se taquicardia. Referia alívio das queixas álgicas com palpação abdominal indolor. O estudo da anemia revelou défice de ferro e ácido fólico (Hg 8,6g/dL; Hematócrito 26%; VGM 62,4fL; HGM 20,6pg; reticulócitos 1,5%; Ferro 13,3ug/dL; CTFF 198ug/dL; Saturação da transferrina 7%; Ferritina 690mg/mL; Vitamina B12 849pg/ML; Folatos 2,6ng/ML; haptoglobina 34mg/dL). Na continuação da marcha diagnóstica foi identificada hipoalbuminémia (2,7mg/dL) e aumento da β_2 microglobulina (9,86mg/L) sem alterações de relevo na eletroforese de proteínas.

Ao 6º dia do internamento (D6) mantiveram-se os picos febris. Ao EO apresentava fervores pulmonares crepitantes bibasais de novo, abdómen distendido, timpanismo

Uma Complicação Rara de Tuberculose Miliar – Sobre um Caso Clínico

generalizado à percussão, dor à palpação profunda dos quadrantes direitos com sinal de Murphy vesicular e Murphy renal bilateral e MI esquerdo edemaciado sem sinais de TVP. Isolamento de E. Coli na urocultura, S: Cefuroxime, já iniciada. As serologias pedidas apresentavam um padrão de imunização por contacto VHB. Tendo em conta o país de origem, foi pedida pesquisa de plasmódio que se revelou negativa. A ecografia renal identificou nefrocalcinose medular e pequena lâmina de líquido adjacente ao polo superior do rim direito, bem como ascite. Estabeleceu-se o diagnóstico de ITU da comunidade a E. Coli e mantida a antibioterapia em curso. No seguimento da marcha diagnóstica de elevação dos parâmetros de cito-colestase hepática, hiperamilasémia, aumento da LDH e CK, adenopatias intra-abdominais e picos febris, foram admitidas hipóteses diagnósticas dos grupos infecciosos (ITU em falência terapêutica; infeção aguda por VIH ou tuberculose), neoplásicos (doença linfoproliferativa) e/ou imune (doença autoimune sistémica ou padrão imune secundário).

D11, o estado geral da doente agravou-se, apresentando quadro de prostração e lentificação psicomotora com uma crise epileptiforme caracterizada por episódio de síncope com perda de continência de esfíncteres e hipotensão sem evidência de perdas hemorrágicas ativas. Ao EO salientavam-se sinais de anemia e desidratação, distensão abdominal com RHA diminuídos e desconforto à palpação dos quadrantes direitos, sem sinais de irritação peritoneal. Laboratorialmente, houve uma descida importante da Hemoglobina (5,7g/dL), trombocitopénia ($143 \times 10^9/L$), subida da PCR (13,9mg/dL), hipofibrinogénemia (190mg/dL) e agravamento do padrão de cito-colestase (AST 187U/L, ALT 85U/L, GGT 407U/L, FA 814U/L e Bilirrubina Total 1,56mg/dL) enquanto os resultados da PL revelaram hipoglicorráquia (36mg/dL) e hipoproteínorráquia (12,2mg/dL). Exame bacteriológico e serologias de Brucelose, Cryptococcus, Doença de Lyme, Sífilis, CMV e EBV no LCR negativas, bem como negatividade para células neoplásicas. Das serologias realizadas foram detetadas imunidade ao CMV, HSV 1, HSV 2, EBV e Toxoplasmose, com serologias VIH, Brucelose, Leishmaniose, Doença de Lyme e Febre Q negativas. Foi ainda realizado IGRA com resultado indeterminado.

No contexto da queda da hemoglobina em 3,4g/dL, foi realizada uma ecografia abdominal de urgência em que se visualizavam múltiplas adenopatias do território do hilo-hepático com extensão ao espaço peri-portal intra-hepático, múltiplas adenopatias retroperitoneais, marcada heterogeneidade parenquimatosa difusa do baço por esboços nodulares hipocogéneos parenquimatosos, compatível com Doença

Uma Complicação Rara de Tuberculose Miliar – Sobre um Caso Clínico

Linfoproliferativa. Espessamento da parede do cólon descendente, distensão do apêndice ileocecal de aspeto inflamatório e líquido intra-peritoneal, com ausência de sinais de hemorragia ativa. A TAC de corpo revelou líquido pleural bilateral, pequenas adenopatias mediastínicas, vesícula não distendida de paredes espessas com bolhas de gás luminal e diversas adenopatias celiacas e lombo-aórticas, as maiores de 4cm, sem indicação para intervenção urgente pela Cirurgia geral.

Foram administradas 2UCE com bom rendimento transfusional e alterada a antibioterapia para piperacilina-tazobactam. Laboratorialmente a destacar prova de Coombs positiva a anticorpos quentes, pós-transfusional.

Foi realizada broncofibroscopia, que revelou mucosa hiperemiada e edemaciada com secreções mucopurulentas aspiráveis, suportando o diagnóstico Tuberculose Pulmonar.

D13, apirética há mais de 48h, a doente faz aspiração de vômito, com SaO₂ 81% aa, taquicardia, taquipneia e roncos bilaterais, sem broncoespasmo nem tiragem. Inicia oxigenoterapia em alto débito e é realizada aspiração, com melhoria do quadro, eupneica com SaO₂ 98% aa. Imagem radiográfica pós-aspiração de condensação na base do hemitórax direito.

Consideraram-se assim as seguintes hipóteses diagnósticas:

- Tendo em conta a broncofibroscopia realizada: Tuberculose Pulmonar com culturas em curso, e colocando-se a doente em isolamento.
- Devido ao espessamento da parede vesicular com gás luminal, manteve-se a hipótese de colecistite alitiásica com estudo da etiologia em curso.
- Doença linfoproliferativa, suportada pelas adenopatias intra-abdominais, que foram submetidas a biópsia.
- Pela elevação dos parâmetros de cito-colestase, valores de haptoglobina no limite inferior do normal, aumento da LDH e prova de Coombs positiva, colocou-se a hipótese de crise drepanocítica associada a processo infeccioso.

Nova diminuição dos valores de Hb para 7,2g/dL D15, por melenas, com necessidade de suporte transfusional, interrompido a 10cc do final por pico febril de 38,6°C, que cedeu a paracetamol.

Foi necessária nova transfusão de 1 UCE D18 por Hb 6,8g/dL, associada a manutenção do quadro álgico abdominal à palpação do hipocôndrio direito. Laboratorialmente mantinha anemia microcítica hipocrômica, leucopénia ($2,8 \times 10^9/L$),

Uma Complicação Rara de Tuberculose Miliar – Sobre um Caso Clínico

trombocitopénia ($1218 \times 10^9/L$), cito-colestase (AST 122U/L, ALT 65U/L, GGT 731U/L, FA 1166U/L) com hiperbilirrubinémia à custa da bilirrubina direta (Bilirrubina Total 1,54mg/dL e Bilirrubina Direta 1,35mg/dL), hipoalbuminémia (2g/dL), hipofibrinogénemia (161mg/dL), aumento do ADA (125U/L) e da PCR (18,7mg/dL), sem prolongamento do INR. Tendo em conta o quadro, perante suspeita de Hemorragia Digestiva Alta, foi realizada EDA, que revelou úlcera duodenal escavada com cerca de 20mm, de fundo nacarado com orifício de drenagem hemática e biliar com débito moderado; de acordo com as características da úlcera, foram admitidos os diagnósticos de fistula biliar, tuberculose duodenal ou neoplasia duodenal. Entretanto foram conhecidos os resultados dos estudos microbiológicos da broncofibroscopia, que revelaram isolamento de *Candida Albicans*, negatividade para *Pneumocystis Jiroveci*, *Legionella* e micobactérias. Assim é iniciado D20 fluconazol.

Com estes novos achados laboratoriais colocaram-se as seguintes hipóteses diagnósticas:

- Tuberculose miliar (TB miliar) com síndrome hemofagocítico secundário (HLH) e poliserosite – a doente revelou contacto epidemiológico com doente com tuberculose disseminada 4 anos antes, após questionada. A doente apresentava um quadro consumptivo, com perda ponderal nos últimos 3 meses de cerca de 30kg (superior a 10% da massa corporal). Devido ao achado imagiológico de múltiplas adenopatias abdominais, iniciou-se marcha diagnóstica de síndrome febril com adenopatias generalizadas e poliserosite. Laboratorialmente destacava-se: concomitante agravamento dos parâmetros de colestase hepática, com repercussão gradual na função de órgão; elevação persistente dos parâmetros inflamatórios (com exceção da descida da VS); anemia hemolítica com Coombs positivo a anticorpos quentes; elevação da $\beta 2$ microglobulina e do ADA no soro; instalação progressiva de pancitopénia; elevação progressiva de parâmetros de retenção azotada.
- Disfunção hepática em contexto de conglomerados adenopáticos compressivos – Por elevação das transaminases, mas atualmente com agravamento do padrão colestatóico e sinais de disfunção hepática.

A biopsia de gânglio abdominal revelou numerosos granulomas epitelióides, com células gigantes multinucleadas de tipo Langhans e pesquisa de BAAR pela coloração de Ziehl-Neelsen positiva (consultar anexo 5.d-fig9). Desta forma, documenta-se um

Uma Complicação Rara de Tuberculose Miliar – Sobre um Caso Clínico

processo inflamatório crônico granulomatoso compatível com lesões de tuberculose ativa, sem aspeto de doença linfoproliferativa. Foi ainda realizada biopsia osteomedular D20, que revelou ligeira dismielopoiese, granulomas epitelióides, células gigantes multinucleadas de tipo Langhans e acentuação moderada da rede de reticulina, com pesquisa de microrganismos por métodos histoquímicos negativa (consultar anexo 5.d-fig10). Desta forma, foi identificado um processo de mielite granulomatosa compatível com etiologia tuberculosa.

Foi assim iniciada terapêutica antibacilar D21, com rifampicina (R) 600mg, isoniazida (H) 300mg, pirazinamida (Z) 1500mg e etambutol (E) 1200mg, juntamente com piridoxina 40mg, pantoprazol 40mg 2xdia EV e dieta zero devido à amilasemia. No contexto de um quadro de poliserosite, febre, pancitopénia de instalação progressiva, hepatoesplenomegália com disfunção de órgão e hiperferritinémia, foi diagnosticado HLH-TB miliar e iniciada corticoterapia com prednisolona 60mg.

D22 a doente encontrava-se medicada com antibacilares (D1 de HRZE), corticoides (D1 de prednisolona), antifúngicos (D2 de fluconazol), antibióticos (D11 de piperacilina-tazobactam após 10 dias de cefuroxime), beclometasona, ipratrópio, lorazepam, paracetamol e soroterapia. Neste mesmo dia foi reportado pico hipertensivo de 180/98mmHg (consultar anexo 5.b) e quadro de hematoquézias em pequena quantidade sem repercussão hemodinâmica. Realizou-se pedido de avaliação oftalmológica para a exclusão de tubérculos coróideus.

D23 a doente apresenta um novo quadro de hematoquézias, com aumento da amilase para 1224U/L e novo pico hipertensivo de 165/112mmHg, encontrando-se apirética e com diminuição dos valores de PCR para 6,9mg/dL, iniciando-se terapêutica diurética.

D24, a doente apresenta novo quadro hipertensivo com PA 240/140mmHg, e uma crise tónico-clónica generalizada inaugural de remissão espontânea em menos de 5 minutos. Foi realizada TC-CE de Urgência, que mostrou múltiplas hipodensidades cortico-subcorticais, com pequenas áreas hemáticas recentes no seu seio, condicionando apagamento dos sulcos corticais e moldagem do prolongamento occipital dos ventrículos laterais, compatível com Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (PRES). Clinicamente, a doente apresentava-se sonolenta, mas facilmente despertável, sem défices neurológicos aparentes.

D25 apresentava-se francamente prostrada, com hiporreactividade pupilar e “racoon eye” à direita, anisocória, desvio conjugado do olhar para a direita e

Uma Complicação Rara de Tuberculose Miliar – Sobre um Caso Clínico

hemiparésia do hemicorpo esquerdo. Sem discurso mantido, com períodos de reatividade a estímulos verbais e à palpação abdominal do hipocôndrio direito, sem reação peritoneal. Laboratorialmente com agravamento do padrão cito-colestático (AST 503U/L, ALT 230U/L, GGT 1632U/L, FA 1338U/L, Bilirrubina total 3,13mg/dL, Bilirrubina direta 2,54mg/dL e Amilase 1551U/L). Ecografia abdominal de urgência que revelou importante quantidade de líquido livre com maior expressão na pélvis, baço de parênquima heterogêneo, rins com perda de diferenciação parênquimo-sinusal e adenomegalias ao longo do hilo hepático. TC-CE de urgência sobreponível, com hematoma dos tecidos moles periorbitários e hemiface direita com RMN-CE (consultar anexo 5.e-fig13 e 14) a identificar extensas lesões cortico-subcorticais occipitoparietais e frontais bi-hemisféricas com hipersinal em T2/FLAIR, sem restrição à difusão, condicionando discreto efeito de massa. Na sequência T2* identificaram-se também focos de suscetibilidade magnética por depósitos de hemossiderina dispersos nas áreas lesionais, também sugestivo de PRES. Iniciaram-se assim anti-hipertensores (Nifedipina 30mg 2xdia e Carvedilol 6,25mg 1xdia) e Levetiracetam 500mg 2xdia, por crise convulsiva com lesão estrutural estabelecida.

D26 a doente apresentava melhoria do quadro neurológico, sem focalização e finalizou-se o curso de antibióterapia com piperacilina-tazobactam de 15 dias. Foi realizado EEG que identificou possível crise elétrica temporal posterior direita, que levou a aumento da dose de Levetiracetam. Porém, dá-se novo episódio de melenas com manutenção dos parâmetros de colestase persistentemente elevados com incremento de bilirrubinemia.

D27 a doente sofre novo episódio de alteração do estado de consciência, com desorientação temporo-espacial e alucinações visuais, bem como novo episódio de melenas, com queda da Hb para 4,9g/dL, PA 152/96mmHg e FC 64bpm, sem sinais de hipoxemia nem hiperlactacidemia com necessidade de transfusão de 3UCE. Foi assim realizada TAC Abdômino-Pélvica com contraste iodado, que identificou adenopatias múltiplas, derrame pleural bilateral, hepatomegália, aerobilia, baço heterogeneamente hipodenso, opacificação heterogênea dos rins, pâncreas globoso com ectasia do canal de Wirsung, possível ascite e hemoperitoneu, espessamento parietal do recto e sigmoide, distensão do apêndice cecal e densificação adiposa dorsal. A EDA de urgência revelou bulbo com sangue vivo, úlcera com orifício fistuloso com coágulo procidente e hemorragia subjacente de baixo débito, superiormente à papila, tendo sido feita injeção de adrenalina, com persistência da hemorragia, que motivou início de

Uma Complicação Rara de Tuberculose Miliar – Sobre um Caso Clínico

coagulação com plasma de argon (APC), também sem controlo completo daquela (consultar anexo 5.d-fig11). Foi realizada transfusão de plasma fresco concentrado e fibrinogénio.

Por perda da via oral, precedeu-se a ajuste para terapêutica endovenosa H300mg, R600mg, amicacina 500mg e levofloxacina 100mg.

D28 para avaliação da evolução do quadro convulsivo repetiu-se o EEG que identificou disfunção encefálica de etiologia não específica. Para estudo do quadro de melenas e hematoquezias e por ausência de necessidade de intervenção terapêutica, realizou-se CPRM com imagens de derrame pleural, adenopatias celiacas e lombo-aórticas, hepatomegália sem lesões focais e baço com hiperintensidade nodular em T2 sem dilatação generalizada das vias biliares, à exceção da região proximal por aerobilia.

Foram assim estabelecidos os seguintes diagnósticos:

- HLH-TB miliar;
 - Com diagnóstico de:
 - Mieloptise,
 - Úlcera duodenal granulomatosa,
 - Infiltração hepática e esplénica granulomatosa provável,
 - Espessamento do cólon descendente e válvula ileocecal.
 - Num contexto laboratorial de:
 - Instauração progressiva de pancitopénia (eritrócitos $1,81 \times 10^{12}/L$, leucócitos $3,44 \times 10^9/L$, plaquetas $111 \times 10^9/L$) em contexto de mieloptise confirmada por biopsia óssea;
 - Elevação persistente de parâmetros inflamatórios (PCR: 7,8 para 21,2mg/dL ao D21, LDH: 1405U/L), com exceção da descida da VS (44 para 8mm), explicada em contexto de HLH (TAG 185mg/dL; Ferritina 2270/mL) e tuberculose miliar;
 - Agravamento dos parâmetros de colestase hepática (hiperbilirrubinémia à custa da bilirrubina direta, GGT - 1547U/L, fosfatase alcalina - 1044U/L), explicada pela infiltração hepática, com repercussão gradual na função de órgão (hipoalbuminémia e hipofibrinogenémia, ainda sem prolongamento significativo do aTTP ou INR);
 - Elevação do ADA (55 para 125U/L).

Uma Complicação Rara de Tuberculose Miliar – Sobre um Caso Clínico

- PRES – Em provável contexto de crise hipertensiva, por sua vez causada pela corticoterapia instituída;
- Choque hemorrágico;
 - Úlcera duodenal granulomatosa,
 - Hemorragia digestiva ativa.
- Isolamento de *Candida Albicans* no lavado broncoalveolar;
- ITU adquirida na comunidade a *E. Coli*;
- Drepanocitose;
 - Num contexto laboratorial de Anemia hemolítica (com haptoglobina no limite inferior do normal). Teste de Coombs positivo a anticorpos quentes, integrado em contexto pós transfusional;
- Litíase renal.

Relativamente à provável colestase intra-hepática condicionada por infiltração granulomatosa, notou-se em internamento um importante aumento destes valores colestatícos, mas que se atribuem à introdução dos antibacilares.

Relativamente ao diagnóstico de úlcera granulomatosa, com estabilidade hemodinâmica, sem queda da hemoglobina (Hb 12,3g/dL), nem novos episódios de hematoquézias ou melenas, optou-se por uma atitude expectante.

D30 a doente teve 1 episódio de fezes moles com vestígios de sangue, com queda de 1,8g/dL de Hb em 48h (10,5g/dL), e evolução de uma anemia microcítica hipocrómica para normocítica normocrómica (NN) (VGM 81,2fL e HGM 28,2pg), sem leucocitose, PCR a descer (3,57mg/dL), aumento dos parâmetros de citólise hepática (AST 506U/L e ALT 310U/L), mantendo os parâmetros de colestase (GGT 1664U/L e FA 917 U/L) sem agravamento dos parâmetros de função hepática (TP 14,7/11,6, Alb 3,0g/dL e BT 11,37 mg/dL). Devido ao agravamento dos parâmetros de colestase e de citólise, suspendeu-se a rifampicina e iniciou-se linezólido EV.

D31 por recuperação da via oral, reiniciou-se etambutol per os.

Até ao D33 não houve registo de novos episódios de melenas ou hematoquézias. Ao exame objetivo a doente apresentava-se melhor, sem dor à palpação abdominal, mas com edema dos MI até ½ da coxa, atrofia muscular e diminuição da força muscular global de forma difusa. Laboratorialmente a doente mantinha anemia NN (Hb 9g/dL), PCR a descer (2,38mg/dL), sem lesão renal (Cr 0,46mg/dL, Ureia 36mg/dL), melhoria

Uma Complicação Rara de Tuberculose Miliar – Sobre um Caso Clínico

do padrão de colestase (GGT 1641U/L, FA 652U/L, Bilirrubina Total 6,7mg/dL, Bilirrubina direta 5,65mg/dL), melhoria dos parâmetros de citólise hepática (AST 113U/L e ALT157U/L) mas mantendo as alterações da coagulação (hipofibrinogênia 149mg/dL e INR 1,66). Reintroduziu-se a terapêutica per os que foi bem tolerada com isoniazida, levofloxacina, linezolide solução injetável 600mg e amicacina solução injetável 750mg e removeu-se o cateter venoso central.

Nos dias seguintes a doente apresentou-se em progressiva melhoria clínica e analítica (D35 com diminuição dos parâmetros inflamatórios – sem leucocitose ou neutrofilia e PCR 6,82mg/dL; dos parâmetros do síndrome hemofagócito – com INR 1,12 Ferritina 1094,3ng/mL e TAG 125mg/dL; diminuição das transaminases com melhoria do padrão colestatístico), recuperação do ponto de vista neurológico, observava-se apenas edema bimalleolar, com início do estudo de hipertensão secundária e início de dieta ligeira. Pediu-se observação por parte da Medicina Física e Reabilitação. Planeou-se a introdução da pirazinamida em overlap com amicacina e o início do desmame de corticoides.

Como intercorrências a destacar apenas uma hipocaliémia (3,2mg/dL) e hipofosfatémia (2,1mg/dL) a surgir D36, iniciando-se reposição de potássio e fósforo.

Sem qualquer intercorrência até D42, data de alta, a doente teve alta com indicação para seguimento em consulta e medicação em ambulatório de:

- Etambutol 400mg 3cp – Jejum
- Isoniazida 300mg 1cp – Jejum
- Pirazinamida 500mg 3cp – Jejum
- Levofloxacina 500mg 1cp – PA+Jantar
- Piridoxina 40mg 1cp – Jejum
- Levetiracetam 500mg 1cp – PA+Jantar
- Nifedipina 30mg – PA+Jantar
- Lepicortinolo 20mg
 - 10 dias: PA 2cp;
 - 5 dias: 1,5cp;
 - 8 dias: 1 cp
- Bisoprolol 5mg 1cp – PA+Jantar

5. Discussão

c) Tuberculose

i) Etiologia

Como referido anteriormente a tuberculose é uma doença causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, que pertence ao *Mycobacterium tuberculosis* complex, juntamente com um grupo de outros organismos relativamente semelhantes [1].

O *Mycobacterium tuberculosis* é um bacilo aeróbio de 0,4µm de largura e 4µm de comprimentos, não esporulado, não móvel, geralmente neutro à coloração Gram mas que, quando corado, torna-se ácido-álcool resistente, o que permite a sua identificação sob a técnica de Ziehl-Neelsen [1]. Este patógeno observado em meio de cultura Löwenstein–Jensen após cerca de 4 semanas de incubação, pode também ser identificado sob fluorescência ou Kinyoun [5].

A transmissão da tuberculose (TB) dá-se principalmente por via aérea, através de espirros, tosse ou até mesmo da fala de uma pessoa com TB pulmonar ou laríngea infecciosa. Até que um caso de TB seja identificado, cada caso positivo pode contagiar cerca de 20 pessoas [1]. Por essa razão torna-se imperioso encontrar novos métodos diagnósticos que possibilitem assim um maior controlo da doença. Entre os últimos avanços no diagnóstico da TB, salienta-se o trabalho desenvolvido por investigadores da Universidade de Medicina de Stanford, na Califórnia, que se baseia na identificação de um conjunto de apenas 3 genes nas amostras de sangue dos doentes, com possível implicação diagnóstica futura [6, 7].

ii) Epidemiologia

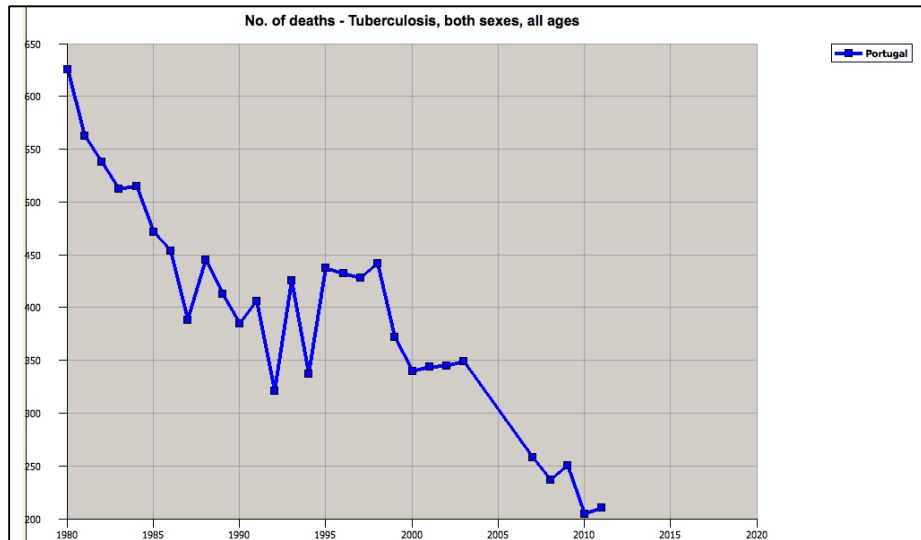
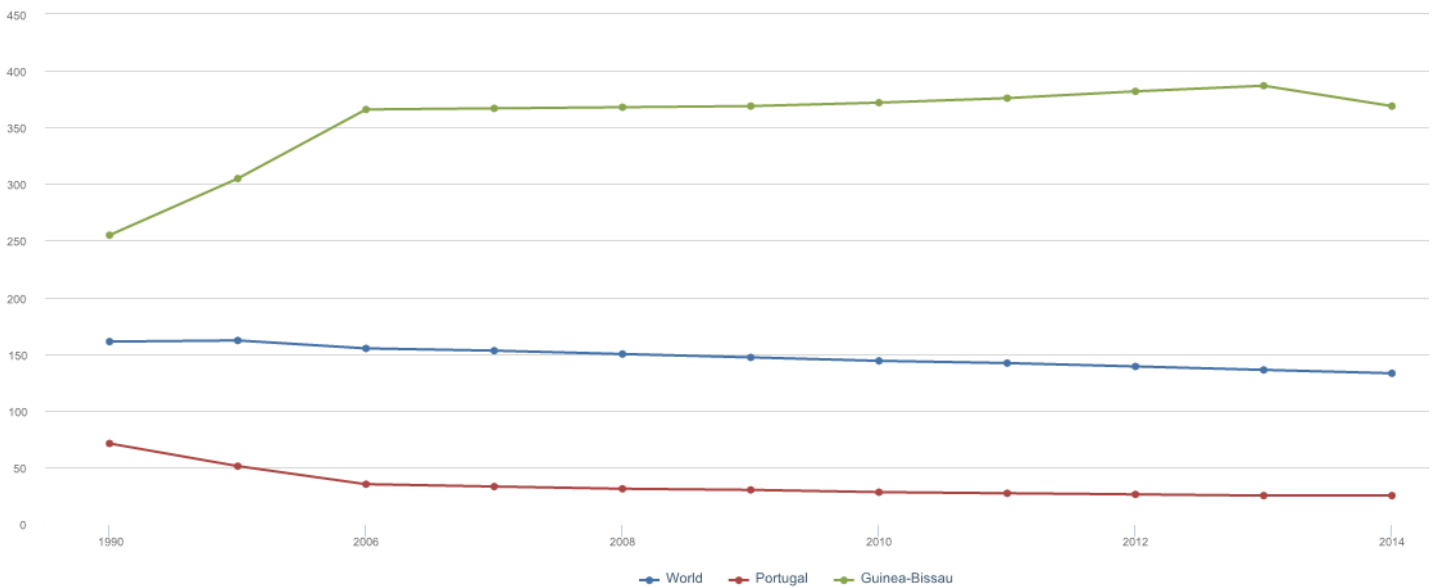


Figura 2 – Número total de mortes por tuberculose em Portugal, de 1980 a 2011 de acordo com a Base de Dados de Mortalidade da World Health Organization [9].

Em 2011, em Portugal, foram relatadas 211 mortes por TB e 561 por VIH, num total de cerca de 44750 mortes registadas, um valor mesmo assim notoriamente inferior às 626 mortes por tuberculose notificadas 30 anos antes (ver fig.2) [8, 9]. A incidência de TB foi de 27 novos casos por 100 000 habitantes e, como tal, totalizando cerca de 2851 novos casos no país [3].

Mundialmente, só em 2014, foram relatadas 1,5 milhões de mortes por TB, com 1,1 milhões em doentes VIH negativos e foi estimado um total de 9,6 milhões de pessoas diagnosticadas com TB: 5,4 milhões de homens, 5,4 milhões de mulheres e 1 milhão de crianças, com 58% destes 9,6 milhões de diagnósticos no Sudeste Asiático e Pacífico Oriental e 28% em África [10].

Uma Complicação Rara de Tuberculose Miliar – Sobre um Caso Clínico



Series : Incidence of tuberculosis (per 100,000 people)
Source: World Development Indicators
Created on: 03/06/2016

Figura 3 – Taxa de incidência de TB no mundo de 1990 a 2014. Fonte “The World Bank” [3].

Observando a figura 3 é visível uma diminuição da incidência da TB que se repercute, juntamente com a eficácia terapêutica da doença, com uma queda da mortalidade de 47% desde 1990 [2].

Com a implantação da Estratégia para Acabar com a Tuberculose em 2015 pretende-se, como já foi explicado, alcançar uma redução da Incidência da Tuberculose de 90% e da Mortalidade de 95% para 2035 [2]. Para tal será impossível assumirmos que os avanços biomédicos serão suficientes para alcançar estes objetivos em 20 anos sem que hajam estratégias de saúde pública locais que modifiquem os fatores que influenciam as taxas de transmissão, a suscetibilidade e a infecciosidade em cada população [11].

iii) Manifestações Clínicas

As formas de apresentação da TB podem-se dividir em essencialmente 2 formas: Tuberculose Pulmonar e Tuberculose Extrapulmonar. A primeira, como o nome indica, implica a infeção exclusiva do parênquima pulmonar, enquanto que a segunda pode apresentar-se de diferentes formas, nomeadamente: linfadenite tuberculosa, tuberculose pleural, empiema tuberculoso, tuberculose das vias aéreas superiores, tuberculose

Uma Complicação Rara de Tuberculose Miliar – Sobre um Caso Clínico

geniturinária, tuberculose gastrointestinal, tuberculose esquelética, meningite tuberculosa, tuberculoma, pericardite tuberculosa e tuberculose miliar [1].

Em termos de sintomatologia, os doentes podem apresentar: fadiga, febre, suores noturnos, anorexia e sintomas respiratórios no caso de TB Pulmonar (com tosse, hemoptises, toracalgia e dispneia) que podem evoluir para um quadro de caquexia. Conforme os restantes órgãos afetados podem ainda ser observados casos de doentes com cefaleias e alterações do estado de consciência (TB meníngea); lombalgia e artralgia (TB esquelética); dor lombar, disúria, poliúria, dor escrotal, epididimite, doença inflamatória pélvica e esterilidade (TB génito-urinária) ou de úlceras gastrointestinais, disfagia, dor abdominal, má absorção, diarreia e hematoquézias (TB gastrointestinal) [12].

As diferentes formas de apresentação desta doença (TB pulmonar vs extrapulmonar) apresentam uma distribuição diferentes em doentes imunodeficientes e não imunodeficientes, sendo a TB uma das principais doenças entre doentes VIH positivos, com cerca de 70 a 80% dos doentes com TB em muitos países africanos a mostrarem-se VIH positivos. Cerca de 40 a 60% dos doentes VIH positivos apresentam inclusive TB extrapulmonar [1]. Acrescido a estes factos salienta-se o dado que, devido ao seu status imunodeprimido, estes doentes irão muito provavelmente apresentar formas atípicas destas diferentes patologias, o que leva a uma patologia em rápida evolução para além dos possíveis atrasos diagnósticos [13]. Daí a importância do diagnóstico precoce de um doente VIH positivo, bem como da infeção por TB.

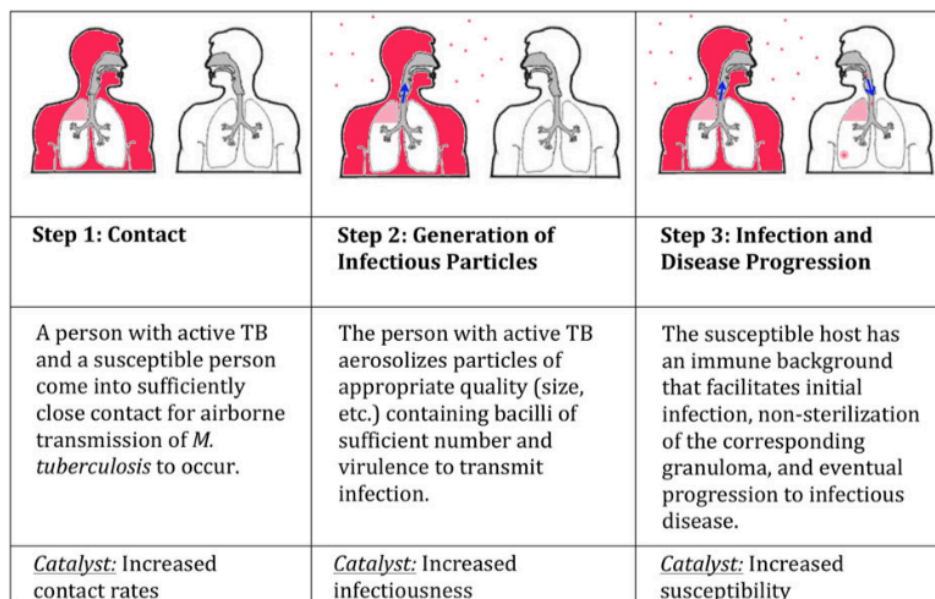


Figura 4 – Imagem retirada do artigo “Transforming the Fight Against Tuberculosis: Targeting Catalysts of Transmission”, representando a sequência de transmissão e infeção da TB. [11]

Uma Complicação Rara de Tuberculose Miliar – Sobre um Caso Clínico

A infecção com *M. Tuberculosis* não obriga ao desenvolvimento da doença. Após o contacto com uma pessoa infetada e a incubação do bacilo, o desenvolvimento da doença depende principalmente da capacidade do sistema imunitário do doente se defender da colonização, não permitindo a progressão para doença (ver fig.4).

Como tal, alguém que tenha sido infetado com TB, pode tanto apresentar Tuberculose Primária se, 6 a 8 meses após a infecção, expressar a doença, como apresentar apenas uma infecção latente. Esta infecção latente poder-se-á vir a expressar anos após a infecção devido à reativação do bacilo, tanto em casos de imunodepressão como em casos de reinfeção, chamando-se neste caso de Tuberculose Secundária ou Pós-Primária (ver fig.5) [1, 14]. A partir do momento que se dá a infecção, o teste da tuberculina torna-se positivo, o que, associada à positividade do teste em casos de vacinação com BCG, leva a que este não seja um bom método de diagnóstico de Tuberculose Ativa.

De salientar que a manifestação da TB normalmente só se dá em cerca de 10% dos infetados com *M. Tuberculosis*, 50% dos quais desenvolverá TB nos 2 anos seguintes (como Tuberculose Primária) e os restantes 50% anos mais tarde (Tuberculose Pós-Primária). Como tal, 90% dos infetados apresentam apenas infecção latente [1, 15].

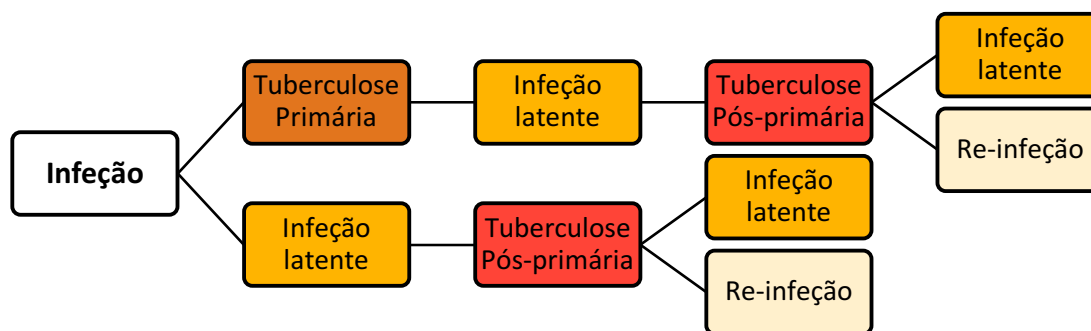


Figura 5 – Esquema adaptado do livro “HIV & AIDS: a foundation for nursing and healthcare practice”, representando a sequência infecção-doença [14].

Neste caso clínico é de salientar a característica inespecificidade inicial desta infecção, com anorexia, febre, tosse e perda de peso. Com a diversidade do quadro apresentado de tuberculose miliar não pulmonar (com adenite tuberculosa, mieloitise, duodenite tuberculosa, espessamento granulomatoso do cólon descendente e do apêndice cecal e infiltração hepática e esplênica granulomatosa), foi ponderada a possibilidade da doente ser VIH positiva o que laboratorialmente não foi confirmado, comprovando que mesmo um doente não imunocomprometido pode apresentar um largo espectro de sinais e sintomas inespecíficos de TB. Adicionalmente é importante

Uma Complicação Rara de Tuberculose Miliar – Sobre um Caso Clínico

ter em consideração que a transmissão da TB nesta doente parece ter ocorrido cerca de 4 anos antes, o que aponta para estarmos perante um caso de Tuberculose Pós-primária, que se veio a manifestar em contexto de Litíase renal e aparente crise drepanocítica associada.

iv) Tratamento da Tuberculose

A taxa de mortalidade em doentes com TB bacilíferos não tratados, VIH negativos, é aproximadamente de 70% em ambos os sexos. Por outro lado, os doentes não bacilíferos com culturas positivas apresentam uma taxa de mortalidade ligeiramente superior a 20%. Além disso, a história natural da doença dura cerca de 3 anos, ao fim dos quais, em termos médios, uma pessoa ou fica curada ou morre, quer em doentes bacilíferos como não bacilíferos [16].

Como tal, uma doença que até 1900 tinha muito mau prognóstico, só após a identificação do agente causal da tuberculose, em 1882, por Robert Koch, é que foi possível começar a procurar um tratamento. Cronologicamente, em 1907 foi criado o método diagnóstico pelo teste da tuberculina, desenvolvido por Clemens von Pirquet. Em 1921 Albert Léon Calmette e Camille Guérin desenvolveram a vacina BCG. Porém, só em 1944 é que foi descoberto o primeiro fármaco eficaz no tratamento da TB, a estreptomina. A descoberta dos restantes antibacilares não tardou, com a descoberta do ácido para-aminosalicílico em 1946 e da isoniazida em 1952, seguidos da rifampicina, etambutol e pirazinamida até ao início de 1960. Todas estas descobertas, promissoras na erradicação da tuberculose, vieram a ser postas à prova poucos anos depois quando, na década de 70, se identificou a infeção HIV/SIDA, que promoveria ainda mais a proliferação da TB [14].

A taxa de tratamento da TB em Portugal em 2013 era de 74%, bem inferior à registada globalmente de 86% (ver fig.6) [17].

Uma Complicação Rara de Tuberculose Miliar – Sobre um Caso Clínico

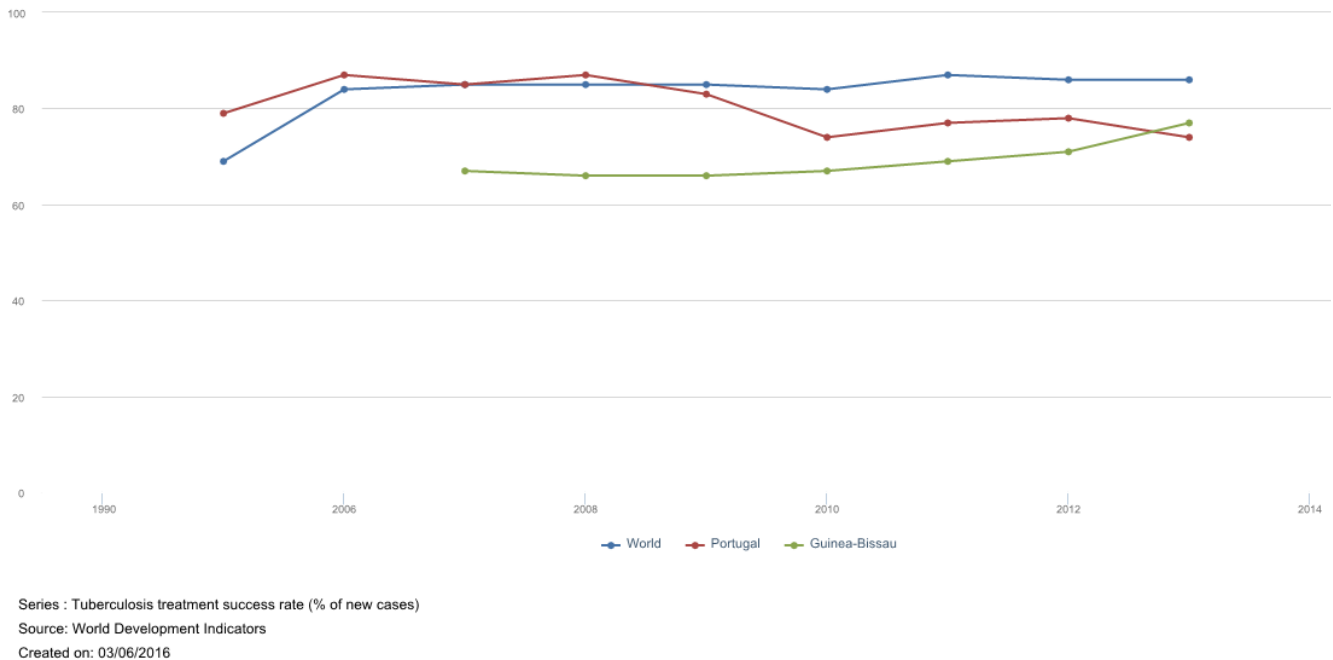


Figura 6 – Taxa de tratamento da TB no mundo, em Portugal e na Guiné-Bissau. Fonte “The World Bank” [17]

Hoje em dia, o tratamento da tuberculose é iniciado empiricamente e consiste em duas fases distintas [12, 15]:

- Primeira fase ou fase bactericida (2HRZE) – 2 meses de isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) mais etambutol (E) ou estreptomicina (S). Assim que for possível identificar a suscetibilidade do bacilo o etambutol/estreptomicina pode ser interrompido. O objetivo é a rápida redução do número de micobactérias.
- Segunda fase ou fase esterilizante (4HR) – 4 meses de isoniazida (H) e rifampicina (R), com o objetivo de eliminar os focos infecciosos.

Porém, no caso quer de TB meníngea quer esquelética, o tratamento deve ser 2HRZE/10HR, totalizando uma terapêutica de 12 meses [18].

É importante ter em conta que os casos de TB multirresistente (TB-MR), com resistência HR, são cada vez mais frequentes, e, como tal, a estratégia terapêutica deve passar por combinar, durante 18 a 24 meses, três ou quatro fármacos que não estejam a ser usados, como uma fluoroquinolona e um aminoglicosídeo ou capreomicina. [15, 19].

Uma Complicação Rara de Tuberculose Miliar – Sobre um Caso Clínico

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) [20] os antibacilares devem ser divididos em 4 grupos:

- Grupo 1 – Antibacilares orais de 1ª linha: incluindo o conjunto HRZE, rifabutina e rifapentina.
- Grupo 2 – Antibacilares parentéricos: estreptomicina, canamicina, amicacina e capreomicina.
- Grupo 3 – Fluoroquinolonas: levofloxacina, moxifloxacina e gatifloxacina.
- Grupo 4 – Antibacilares orais de 2ª linha: etionamida, protionamida, cicloserina, terizidona, ácido para-aminosalicílico e para-aminosalicilato de sódio.
- Grupo 5 – Fármacos anti TB-MR com estudos de eficácia ou de segurança limitados: bedaquiline, delamanide, linezolid, clofazimine, amoxicilina-ácido clavulânico, imipenem-cilastatin, merapenem, isoniazida em elevada dose, tioacetazone e claritromicina.

Como tal, enquanto que um doente com TB sensível aos antibacilares de primeira linha deve realizar o esquema HRZE, um doente com TB-MR já necessitaria de outro esquema terapêutico que, de acordo com a OMS [18, 20], deve ser criado da seguinte forma:

1. Escolher um fármaco do grupo 2 que não a estreptomicina.
2. Um do grupo 3.
3. Dois ou mais do grupo 4.
4. Um do grupo 1, entre a pirazinamida e o etambutol.
5. Ponderar a adição de fármacos do grupo 5 caso possa haver resistências aos fármacos do grupo 4.

A duração do tratamento de TB-MR passa pela manutenção dos fármacos injetáveis por 8 meses ou 4 meses após as culturas negativarem, conforme o que durar mais, sendo feita terapêutica antibacilar por um mínimo de 20 meses [18].

Hoje em dia já foram também descritos casos de TB extensivamente resistente (TB-XDR), com TB-MR resistente também a quinolonas e a, pelo menos, um de canamicina, capreomicina ou amicacina, sendo que o seu tratamento deve ser no mínimo de 24 meses.

Os antibacilares de 1ª linha, tal como todos os fármacos, apresentam efeitos adversos que devem ser tidos em consideração [14]:

Uma Complicação Rara de Tuberculose Miliar – Sobre um Caso Clínico

- Isoniazida – Neuropatia periférica, hepatite e psicose. Para reduzir a incidência de neuropatia periférica deve ser administrada concomitantemente piridoxina (Vitamina B₆). Os níveis séricos de Isoniazida encontram-se aumentados aquando da toma de prednisolona. Administrada por via oral, EV ou intratecal.
- Rifampicina – Hepatite e coloração alaranjada dos fluídos corporais. Contraindicado em casos de icterícia. Não deve ser administrada concomitantemente com anti-retrovirais em doentes HIV positivos por diminuir a concentração de AZT. Acelera o metabolismo hepático de diversos fármacos incluindo os corticoides. Administrada por via oral ou EV.
- Pirazinamida – Hepatite, alterações GI, artralguas e hiperuricemia. Contraindicada em caso de doença hepática, porfiria e gravidez. Administrada por via oral.
- Etambutol – Nevrite ótica, diminuição da acuidade visual, daltonismo verde-vermelho, nevrite periférica, rash, prurido, urticária e trombocitopénia. Administrada por via oral.
- Estreptomicina – Ototoxicidade com surdez, vertigens e alterações na marcha; hipersensibilidade cutânea com rash e febre; anafilaxia. Contraindicado em grávidas. Administrada por via IM.

Neste caso clínico iniciou-se D21 o tratamento per os com H300mg, R600mg, Z1500mg e E1200mg (apresenta menos efeitos adversos que a estreptomicina e, ao contrário desta, pode ser administrado per os). Porém, por perda da via oral e reação alérgica ao um dos antibacilares, D27 foi alterada a terapêutica para endovenosa, mantendo HR e adicionando amicacina 500mg e levofloxacina 1000mg. D31 por agravamento do padrão de citólise hepática interrompeu-se a rifampicina e iniciou-se linezolide 600mg, também EV. D33 por reintrodução da via oral fez-se a alteração da terapêutica, mantendo apenas EV o linezolide e acrescentando-se à terapêutica (isoniazida, levofloxacina e linezolide) o etambutol.

D42 a doente teve alta medicada com H300mg, Z1500mg, E1200mg e levofloxacina 1000mg.

d) Linfohistiocitose Hemofagocítica

i) Etiologia e Epidemiologia

A Linfohistiocitose Hemofagocítica (HLH) ou Síndrome Hemofagocítica é um estado hiperinflamatório raro e potencialmente mortal, com diversas etiologias. Manifesta-se devido a hiperativação dos linfócitos T-CD8 e dos macrófagos, proliferação, migração e infiltração de diversos órgãos por estas células e por níveis persistentemente elevados de múltiplas citocinas pro-inflamatórias, culminando numa disfunção de órgão progressivamente maior numa resposta exacerbada desregulada mediada por células Th₁. Esta excessiva e ineficiente estimulação do sistema imunitário tem uma incidência estimada de 1,2 casos por milhão de habitantes por ano e pode ser primária ou secundária, sendo que diversos testes genéticos demonstraram que a primária se pode manifestar em qualquer idade, estando a HLH secundária associada a infeções graves (a infeção pelo Vírus Epstein-Barr a mais comum), doenças malignas, patologias reumatológicas e a casos de doenças metabólicas [21].

HLH Subtypes and Common Disease Associations

Infection	Reported Associations
Viral	Herpesviruses (EBV, CMV, HHV-8, HSV), HIV, HTLV, adenovirus, HAV, HBV, HCV, measles, mumps, rubella, dengue, hantavirus, parvovirus B19, enterovirus, influenza
Bacterial	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Campylobacter</i> spp, <i>Fusobacterium</i> spp, <i>Mycoplasma</i> spp, <i>Chlamydia</i> spp, <i>Legionella</i> spp, <i>Salmonella typhi</i> , <i>Rickettsia</i> spp, <i>Brucella</i> spp, <i>Ehrlichia</i> spp, <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Fungal	<i>Candida</i> spp, <i>Cryptococcus</i> spp, <i>Pneumocystis</i> spp, <i>Histoplasma</i> spp, <i>Aspergillus</i> spp, <i>Fusarium</i> spp
Parasitic	<i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Plasmodium vivax</i> , <i>Toxoplasma</i> spp, <i>Babesia</i> spp, <i>Strongyloides</i> spp, <i>Leishmania</i> spp
Malignancy	
Hematologic	Peripheral T-cell/NK-cell lymphomas, ALCL, ALL, Hodgkin lymphoma, multiple myeloma, acute erythroid leukemia
Nonhematologic	Prostate and lung cancer, hepatocellular carcinoma
MAS	Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis, Kawasaki disease, systemic lupus erythematosus, seronegative spondyloarthropathies

ALCL, anaplastic large-cell lymphoma; ALL, acute lymphocytic leukemia; CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus; HAV, hepatitis A virus; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HHV-8, human herpesvirus 8; HIV, human immunodeficiency virus; HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis; HSV, herpes simplex virus; HTLV, human T-lymphotropic virus; MAS, macrophage activation syndrome; NK, natural killer.

Figura 7 – Quadro retirada do artigo “Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. An Update on Diagnosis and Pathogenesis”, representado as diversas causas para HLH [22].

De acordo com Somanath Padhi numa revisão da literatura inglesa de Janeiro de 1975 a Março de 2014, foram identificados 63 casos de HLH secundária a TB (TB-HLH) [23]. No estudo realizado foi possível identificar uma taxa de mortalidade de 49%, estando diversos fatores associados a pior prognóstico (apesar de apenas ser estatisticamente significativa em análise de variável única):

- Idade superior a 30 anos,
- Presença de comorbilidades,
- Marcada hemofagocitose medular,
- Início tardio da terapêutica antibacilar.

ii) Manifestações Clínicas

Clinicamente a HLH manifesta-se como febre prolongada, organomegalias, citopénias persistentes e inexplicáveis em pelo menos 2 linhagens, hiponatremia, hiperferritinemia, hiperlipidémias, hipofibrinogenemia, hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia e aumento das transaminases [21, 24].

iii) Critérios Diagnósticos

Os critérios diagnósticos de HLH inicialmente propostos em 1991 e atualizados em 2004 são as únicas guidelines disponíveis para o diagnóstico de HLH adquirida.

Os critérios incluem febre; esplenomegália; citopénias; hiperferritinemia; hipertrigliceridemia; hipofibrinogenemia; hemofagocitose na medula óssea, baço e nódulos linfáticos; baixos níveis de 51-Cr e elevados níveis de sCD25. Devem estar presentes um total de 5 destes critérios para se estabelecer o diagnóstico [22].

Há diversos genes que podem estar mutados, entre os quais se destaca o gene 1 da perforina (PRF1). Mesmo perante uma doença infecciosa devem ser pedidas análises para detetar estas mutações [25].

Diagnostic Criteria of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH)

Molecular diagnosis of HLH or the presence of at least 5 of 8 criteria:

1. Fever
2. Splenomegaly
3. Cytopenias (affecting at least 2 lineages in the peripheral blood)
Hemoglobin levels <90 g/L (in infants <4 weeks old,
hemoglobin <100 g/L)
Platelets <100 × 10⁹/L
Neutrophils <1.0 × 10⁹/L
4. Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia:
Fasting triglycerides ≥3.0 mmol/L (ie, ≥265 mg/dL)
Fibrinogen ≤1.5 g/L
5. Documented hemophagocytosis in the bone marrow, spleen,
or lymph nodes
6. Low or absent natural killer cell activity
7. Ferritin ≥500 µg/L
8. Soluble CD25 (ie, soluble interleukin-2 receptor) ≥2,400 U/mL

Figura 8 – Quadro retirada do artigo “Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. An Update on Diagnosis and Pathogenesis”, representado os critérios diagnósticos de HLH [22].

Neste caso clínico, tendo por base os parâmetros diagnósticos, temos: febre; esplenomegália; anemia; hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia; hiperferritinemia.

Uma Complicação Rara de Tuberculose Miliar – Sobre um Caso Clínico

Como tal, não se coloca qualquer dúvida quando a estarmos perante um caso de TB-HLH, apesar de haverem poucos casos descritos na literatura inglesa.

iv) Terapêutica

O tratamento passa por uma combinação de terapêutica imunossupressora e quimioterapia pro-apoptótica, normalmente com etoposido, corticosteroides e ciclosporina A [26]. O Etoposido tem como finalidade bloquear a divisão e proliferação celular, os corticosteróides suprimem a hipercitocinémia e a ciclosporina A ajuda na inibição da ativação das células T [22]. Porém, o estudo de Somanath Padhi mostra que a utilização de corticosteróides ou de fármacos imunomoduladores não altera o outcome em doente TB-HLH [27].

A terapêutica com corticosteroides comporta diversos efeitos adversos que variam de simples a potencialmente fatais, dependendo da dose e métodos de administração. Entre estes é possível enumerar a fraqueza muscular, ganho ponderal, alterações dérmicas, perturbações do sono, cataratas, fraturas patológicas, alterações psiquiátricas, Diabetes Mellitus, Síndrome de Cushing, supressão da medula adrenal, défice de mineralocorticóides (com hiponatrémia, hipercaliémia e hipotensão) ou excesso de mineralocorticóides [28]. Como tal, o início da terapêutica deve ser realizado de forma escalonada, e tendo em atenção que a interrupção súbita destes pode induzir uma crise Addisoniana [18].

Em doentes cujos sintomas sejam pouco severos, a terapêutica com corticosteróides e imunoglobulinas pode ser suficiente [25].

Neste caso clínico, perante o diagnóstico de TB-HLH foi iniciada corticoterapia que se manteve aquando da alta.

e) Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível

i) Etiologia e Manifestações Clínicas e Radiológicas

O Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (PRES) é uma entidade clínico-radiológica com uma taxa de mortalidade de cerca de 15% e que se caracteriza por atividade epilética, alterações do estado de consciência, cefaleias, alterações visuais, náuseas e vômitos e sinais neurológicos focais [29]. Este síndrome tem como base um edema vasogénico cerebral, com alterações imagiológicas simétricas que podem-se apresentar com um padrão holohemisférico de edema vasogénica junto às anastomoses das artérias cerebrais anterior, média e posterior (23%); um padrão de edema no sulco frontal superior (27%); um padrão de edema de dominância parieto-occipital (22%) ou expressão parcial ou assimétrica dos padrões primários (28%) [30]. O PRES encontra-se associado a hipertensão aguda em 75% dos casos, podendo também estar associado a pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, infecção ou sépsis, doença autoimune, quimioterapia e transplantação [31].

ii) Terapêutica

Entre as possíveis etiologias encontra-se a hipertensão, tal como hipoperfusão cerebral com disrupção da barreira hemato-cerebral, bem como a isquémia ou a hemorragia cerebral [32]. Como tal, a terapêutica passa pela remoção das causas desencadeantes, proteção da via aérea, correção das hipoglicémias com tiamina e antiepiléticos, se indicado. Deve ser realizado o controlo de possível emergência hipertensiva com diminuição da Pressão Arterial Média em 20-25% nas primeiras 2 horas e redução para 160/100mmHg nas primeiras 6 horas [29].

Relativamente ao caso clínico apresentado, aquando do quadro de crise tónico-clónica e do estado de alteração da consciência ao D24 e D25 respetivamente, as imagens radiológicas da doente permitiram que se fizesse o diagnóstico de PRES. Uma vez que estas manifestações ocorreram concomitantemente com picos hipertensivos, pode-se assumir que se deveram a uma crise hipertensiva, contextualizada com o início da corticoterapia. Como tal, foi iniciada terapêutica com Levetiracetam que se manteve aquando da alta.

6. Agradecimentos

Ao Prof. Doutor Paulo Cantiga Duarte, com quem aprendi a escrever histórias clínicas e sem o qual este trabalho nunca teria sido realizado, um muito obrigada.

À Inês e ao Milton, que me ajudaram no primeiro contacto com a clínica e na concretização deste trabalho.

Aos demais funcionários da Medicina I B, que se disponibilizaram para me facultar toda a informação necessária à minha formação e à construção deste documento.

A todos os meus amigos, incluindo aqueles que me acompanharam nesta aventura que até agora durou 5 anos, e que espero que dure muitos mais, e que estiveram sempre por perto tanto nas dificuldades como nos momentos de felicidade.

Aos meus pais e à minha irmã, que sempre acreditaram nos meus sonhos e fizeram de tudo para que eles se concretizassem e que me educaram para ser humilde, solidária e a querer mais e melhor.

Ao Pedro, por toda a paciência e carinho e por ter estado sempre a meu lado.

7. Bibliografia

1. Longo, D.L., et al., *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Vol. 18 Edition. 1340-1359.
2. Organization, W.H., *The End TB Strategy*. 2015.
3. Bank, T.W., *Incidence of tuberculosis (per 100,000 people)*.
4. Lozano, R., et al., *Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet, 2012. 380(9859): p. 2095-128.
5. Kayser, F.H., et al., *Color Atlas of Medical Microbiology*. 2005: Thieme.
6. Boyles, S., *Three-Gene Signature ID's Active TB*, in *MEDPAGE TODAY*. 2016.
7. Sweeney, T.E., et al., *Genome-wide expression for diagnosis of pulmonary tuberculosis: a multicohort analysis*. THE LANCET Respiratory Medicine, 2016. 4(3): p. 213-224.
8. Estatística, I.N.d., *Censos 2011*. 2011.
9. Organization, W.H., *WHO Mortality Database*. 2014.
10. Organization, W.H., *Global Tuberculosis Report 2015*. 2015.
11. Dowdy, D., et al., *Transforming the Fight Against Tuberculosis: Targeting Catalysts of Transmission*. 2014. 2014;59(8):1123–9.
12. Herchline, T.E. *Tuberculosis*. Medscape Oct 22, 2015 Mar 10, 2016]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/230802>.
13. Jacob, J.T., A.K. Mehta, and M.K. Leonard, *Acute forms of tuberculosis in adults*. Am J Med, 2009. 122(1): p. 12-7.
14. Pratt, R.J., *HIV & AIDS: a foundation for nursing and healthcare practice* 5th Edition ed. 26/09/2003, CRC Press.
15. Antunes, F., et al., *Manual sobre doenças infecciosas*. 2ª Edição ed. 2012: Permanyer Portugal.
16. Tiemersma, E.W., et al. *Natural History of Tuberculosis: Duration and Fatality of Untreated Pulmonary Tuberculosis in HIV Negative Patients: A Systematic Review*. PLoS ONE, April 2011. DOI: 10.1371/journal.pone.0017601.
17. Bank, T.W., *Tuberculosis treatment success rate (% of new cases)*.
18. Varaine, F. and M. Rich, *Tuberculosis: Practical Guide for Clinicians, Nurses, Laboratory Technicians and Medical Auxiliaries*. 2014: Médecins San Frontières and Partners In Health.

Uma Complicação Rara de Tuberculose Miliar – Sobre um Caso Clínico

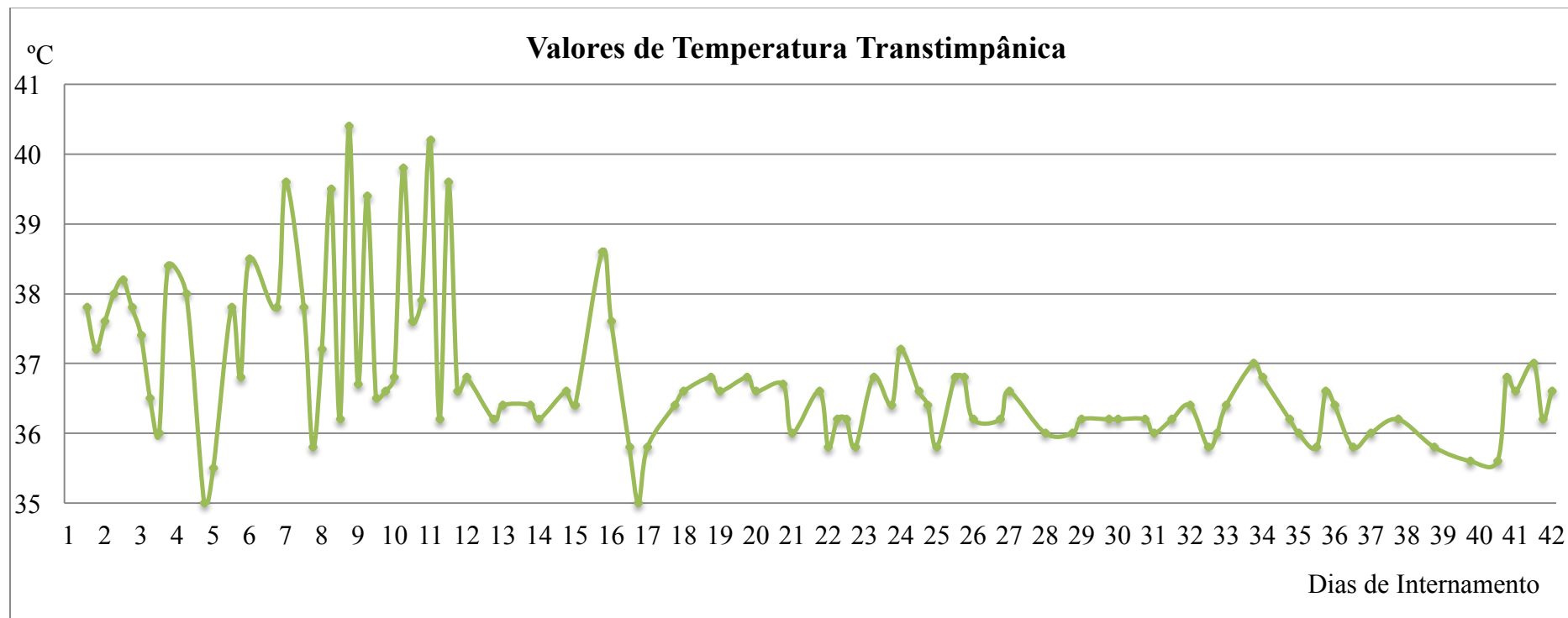
19. Tam, C.M., W.W. Yew, and K.Y. Yuen, *Treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: current status and future prospects*. 2009, Expert Review of Clinical Pharmacology. p. 405-421
20. Organization, W.H., *Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*. 2014: World Health Organization 2014
21. Weitzman, S., *Approach to hemophagocytic syndromes*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2011. 2011: p. 178-83.
22. Rosado, F.G.N. and A.S. Kim, *Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: An Update on Diagnosis and Pathogenesis*. American Journal of Clinical Pathology, 2013. 2013 Jun;139(6):713-27.
23. Singha, A., et al., *A Case of Hemophagocytic Syndrome due to Tuberculosis: Uncommon Manifestation of a Common Disease*. Case Rep Med, 2014. 2014: p. 613845.
24. Padhi, S., et al., *Hemophagocytic lymphohistiocytosis: critical reappraisal of a potentially under-recognized condition*. Front Med, 2013. 7(4): p. 492-8.
25. Janka, G. and U.Z. Stadt, *Familial and Acquired Hemophagocytic Lymphohistiocytosis*. American Society of Hematology, 2005. 2005(1):82-8.
26. Filipovich, A., K. McClain, and A. Grom, *Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines*. Biol Blood Marrow Transplant, 2010. 16(1 Suppl): p. S82-9.
27. Padhi, S., et al., *Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An unusual complication in disseminated Mycobacterium tuberculosis*. Lung India, 2015.
28. Ericson-Neilsen, W. and A.D. Kaye, *Steroids: pharmacology, complications, and practice delivery issues*. Ochsner J, 2014. 14(2): p. 203-7.
29. Vincent, J.L., *Understanding Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*. 2011. 1.
30. Bartynski, W.S. and J.F. Boardman, *Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome*. AJNR Am J Neuroradiol, 2007. 28(7): p. 1320-7.
31. Bartynski, W.S., *Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features*. AJNR Am J Neuroradiol, 2008. 29(6): p. 1036-42.

Uma Complicação Rara de Tuberculose Miliar – Sobre um Caso Clínico

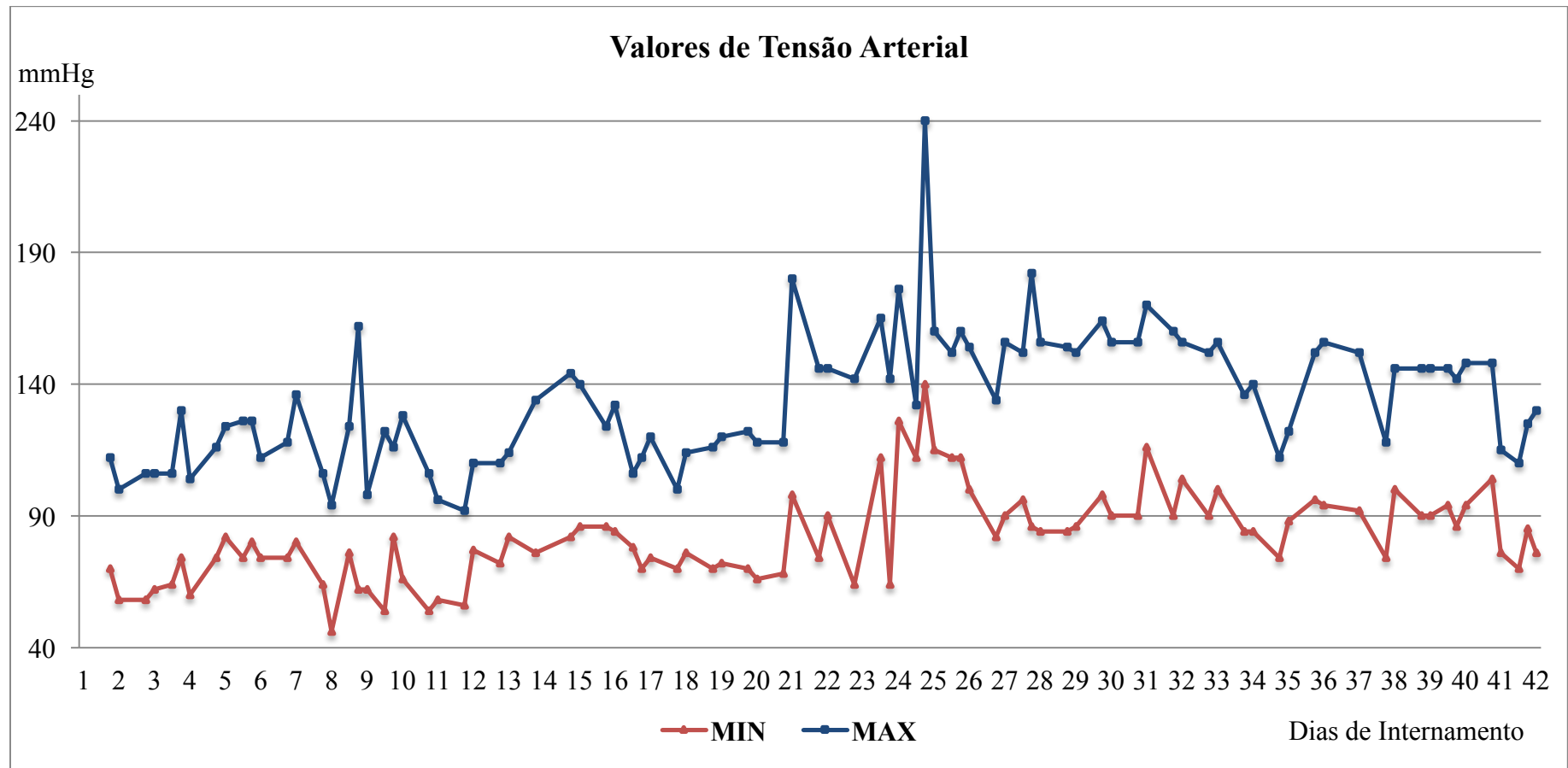
32. Bartynski, W.S., *Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema*. AJNR Am J Neuroradiol, 2008. 29(6): p. 1043-9.

8. Anexos

a) Gráfico dos Valores de Temperatura da Doente ao longo do internamento



b) Gráfico dos Valores de Pressão Arterial da Doente ao longo do internamento



c) Tabela de alguns valores laboratoriais selecionados da doente durante o internamento

Início de corticoterapia e antibacilares

	REFERÊNCIA	D1	D6	D11	D16	D21	D27	D31	D36	D41
Eritrócitos (x10 ¹² /L)	3,8-5,1	4,25	3,88	2,77	3,2	3,18	1,81	3,5	3,6	3,46
Hemoglobina (g/dL)	12,0-15,3	8,9	8,1	5,7	7,8	7,8	4,9	10	10,5	9,7
Hematócrito (%)	36-46	27,1	24,6	16,9	23	23,9	13,8	29,3	31,5	29
VGM (fL)	80-97	63,8	63,2	60,9	72	75	76,5	83,8	87,4	83,7
HGM (pg)	27-33	20,9	20,9	20,7	24,5	24,4	27,2	28,5	29,2	27,9
Leucócitos (x10 ⁹ /L)	4,0-11,0	5,95	5,35	4,6	4,48	4,37	3,44	7,29	5,54	5,5
Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	1,9-7,5	4,97	4,71	4,09	3,17	3,78	3,01	6,43	4,89	4,76
Linfócitos (x10 ⁹ /L)	1,0-4,8	0,65	0,41	0,38	0,23	0,52	0,26	0,41	0,37	0,52
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	150-450	341	254	181	113	121	111	171	233	186
Glucose (mg/dL)	70-110	81	80	68	-	109	78	-	77	77
Ureia (mg/dL)	10-50	21	21	31	-	68	71	56	16	25
Creatinina (mg/dL)	0,5-1,1	1	0,46	0,64	-	1,59	0,88	0,7	0,45	0,51
TFG	>60	-	135,3	121,4	-	43,7	89,3	-	136,2	130,7
Sódio (mmol/L)	135-145	128	132	133	-	138	141	-	136	140
Potássio (mmol/L)	3,5-5,1	3,5	3,9	3,5	-	3,7	3,7	4	3,2	3
Cloretos (mmol/L)	98-107	-	103	103	-	113	108	-	104	106
PCR (mg/dL)	<0,5	7,8	7,06	13,3	-	21,1	5,98	-	4,66	2,08
AST (U/L)	<34	210	211	187	-	120	429	212	70	54
ALT (U/L)	10-49	93	91	85	-	49	205	238	104	62
GGT (U/L)	<38	146	226	407	-	673	1547	-	961	899
FA (U/L)	45-129	-	423	814	-	1146	1044	-	428	372
Bilirrubina Total (mg/dL)	<1	1	1,03	1,56	-	2,5	5,41	8,9	4,37	2,4
Bilirrubina Direta (mg/dL)	<0,3	-	0,76	-	-	-	5,35	-	-	2,01
Amilase (U/L)	13-53	114	74	59	-	388	1403	-	141	111
Proteínas totais (g/dL)	6,4-8,2	-	5,8	5,5	-	5,9	-	-	5,6	-
Albumina (g/dL)	3,2-4,8	-	2,3	2	-	2,5	2,9	2,4	2,8	3,1
CK (U/L)	33-211	853	252	107	-	31	33	-	123	28
LDH (U/L)	208-378	1385	1154	1194	-	1405	1221	1053	825	907
Procalcitonina (ng/mL)	<0,5	1,47	-	5,83	-	-	-	-	-	151
APPT (seg)		-	35,9 / 29	32,4 / 29	-	39,8 / 31	35,9 / 31	-	32,1 / 31	34,7 / 31
TP (seg)		-	13,5 / 11,6	14,2 / 11,6	-	14 / 11,6	17,3 / 11,6	-	11,8 / 11,6	11,4 / 11,6
Fibrinogénio (mg/dL)	200-400	-	-	181	-	-	130	-	246	323
D-Dímeros (ug/mL)	0-0,25	-	-	-	-	-	3,29	-	2,45	1,67

d) Resultados anatomopatológicos

Serviço: Medicina I B
Data da colheita: 23-06-2014

Data de recepção: 23-06-2014

Exame nº: **20272 / 14**

Serviço(s) de destino: Medicina I B

Outros Exames: 20564/14; 19725/14; 19724/14; 19335/14; 19173/14;

RELATÓRIO ANÁTOMO-PATOLÓGICO

INFORMAÇÃO CLÍNICA

Diversas adenopatias celiacas e lombo-aórticas

PRODUTOS A ANALISAR

IHB - Biopsia de gânglio, ecoguiada

DIAGNÓSTICO

Três fragmentos filiformes com 2, 7 e 16 mm que interessam tecido pancreático nos quais se observam numerosos granulomas epitelióides, alguns com pequeno foco de necrose central, com células gigantes multinucleadas de tipo Langhans; a pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes pela coloração de Ziehl-Neelsen foi positiva.

Conclusão: Processo inflamatório crónico granulomatoso compatível com lesões de tuberculose activa. Não se observam aspectos de doença linfoproliferativa, nesta amostra.

Figura 9 – Relatório Anátomo-patológico da biópsia de gânglio realizada no 20º dia de internamento.

Serviço: Medicina I B
Data da colheita: 25-06-2014

Data de recepção: 25-06-2014

Exame nº: **20564 / 14**

Serviço(s) de destino: Medicina I B

Outros Exames: 20859/14; 20272/14; 19725/14; 19724/14; 19335/14; 19173/14;

RELATÓRIO ANÁTOMO-PATOLÓGICO

INFORMAÇÃO CLÍNICA

Adenopatias intra-abdominais aórticas e retroperitoneais. Hepato-esplenomegália. Doença linfoproliferativa? Linfoma?

PRODUTOS A ANALISAR

IHB - Biopsia osteomedular

DIAGNÓSTICO

Periósteo e cilindro osteomedular com 10 mm. Medula normocelular, com elementos das três séries hematopoiéticas com maturação, com ligeira dismielopoiese. Observam-se vários granulomas epitelióides, alguns com necrose central e com células gigantes multinucleadas de tipo Langhans. Há acentuação moderada da rede de reticulina. A pesquisa de microrganismos por métodos histoquímicos foi negativa.

Conclusão: Mielite granulomatosa compatível com etiologia tuberculosa (já diagnosticada no exame anterior nº 20272/2014).

Figura 10 – Relatório Anátomo-patológico da biópsia osteomedular realizada no 20º dia de internamento.

Uma Complicação Rara de Tuberculose Miliar – Sobre um Caso Clínico

Serviço: Medicina I B
Data da colheita: 27-06-2014

Data de recepção: 27-06-2014

Exame nº: **20859 / 14**

Serviço(s) de destino: Medicina I B

Outros Exames: 20564/14; 20272/14; 19725/14; 19724/14; 19335/14; 19173/14;

RELATÓRIO ANÁTOMO-PATOLÓGICO

INFORMAÇÃO CLÍNICA

Hemorragia digestiva. Úlcera duodenal. Fístula biliar? Tuberculose duodenal? Neoplasia duodenal?

PRODUTOS A ANALISAR

1HB - Duodeno - Lesão pseudo-polipóide

DIAGNÓSTICO

Quatro fragmentos de mucosa duodenal com inflamação crónica activa, com numerosos granulomas epitelióides com necrose central e células gigantes multinucleadas de tipo Langhans. A pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes pela coloração de Ziehl-Neelsen foi positiva.

Conclusão: Duodenite crónica granulomatosa compatível com etiologia tuberculosa (diagnóstico já efectuado em exames anteriores).

Figura 11 – Relatório Anátomo-patológico da lesão pseudo-polipóide duodenal realizada no 27º dia de internamento.

e) Avaliação imagiológica

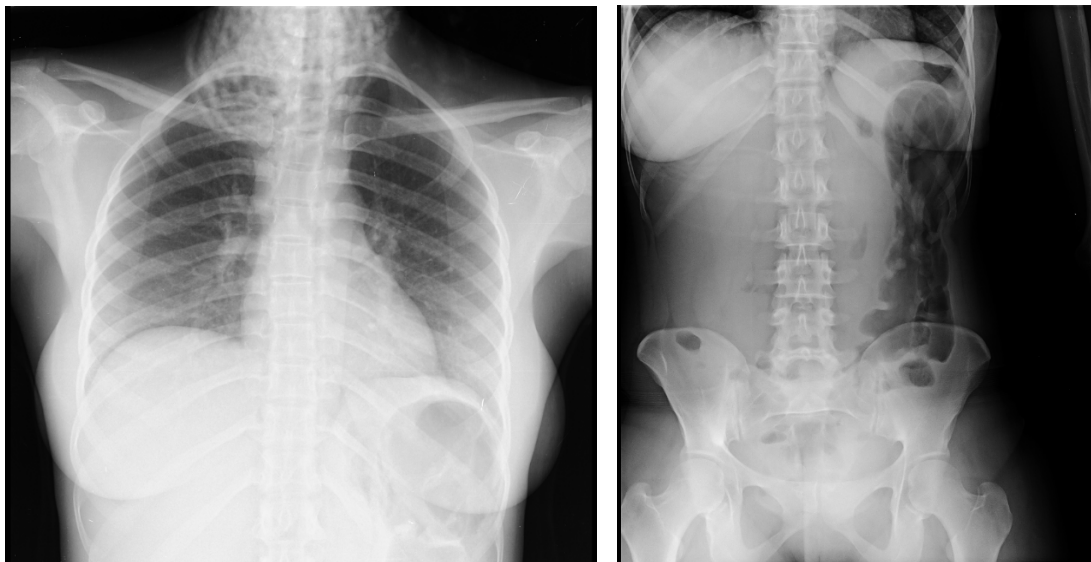


Figura 12 – Raio X de tórax e Raio X abdominal realizados na Urgência (1º dia de internamento).

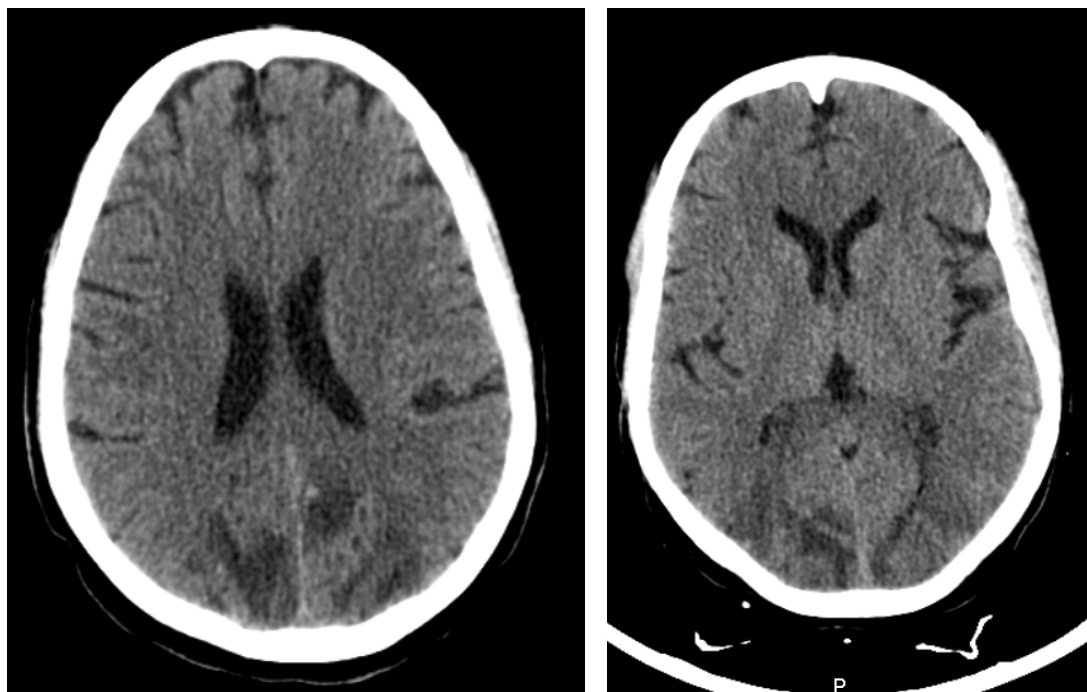


Figura 13 – Imagens da RMN-CE realizada ao 25º dia de internamento – Sequência T2/FLAIR.

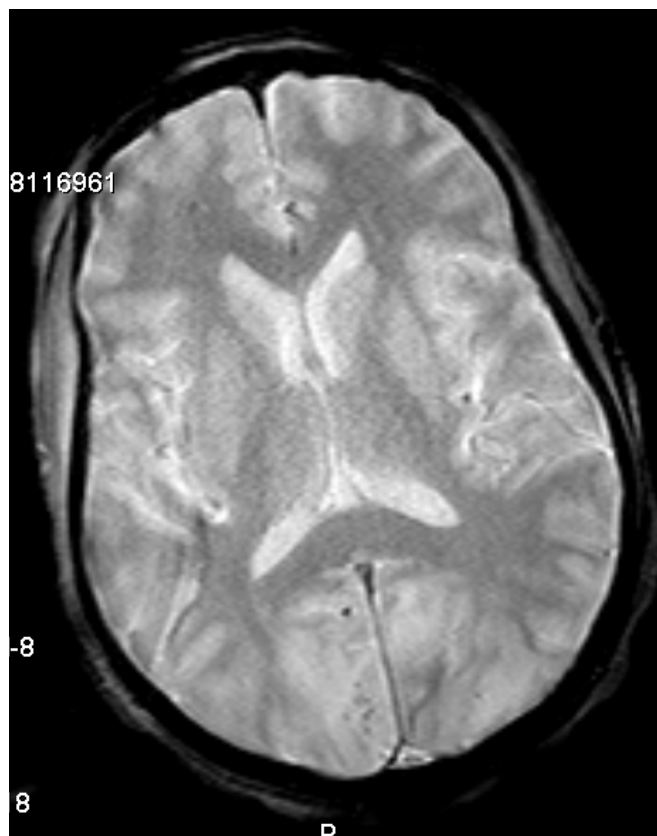


Figura 14 – Imagens da RMN-CE realizada ao 25º dia de internamento – Sequência T2*.